Aus der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin
des Rudolf-Virchow-Krankenhauses
(Leiter: Prof. Dr. W. Schumacher)

Erfahrungen und Ergebnisse der interstitiellen Radiogold-Therapie maligner Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches unter besonderer Berücksichtigung der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

Dissertation

zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Georg Fröhle
aus Geislingen/Steige

1978

Aus der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Rudolf-Virchow-Krankenhauses.
(Leiter: Prof. Dr. W. Schumacher)

Erfahrungen und Ergebnisse der interstitiellen Radiogold-Therapie maligner Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches unter besonderer Berücksichtigung der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnarzt Georg Fröhle
aus Geislingen/Steige

Referent: Prof. Dr. Wilhelm Schumacher

Korreferent: Prof. Dr. Joachim Gabka

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Freien Universität Berlin

Promoviert: 16.11.78

UNIV. LEIDEN BIBL.

I n h a l t :

Einleitung

A. Die Radiogold-Therapie
   I. Geschichtliches
   II. Physikalische und biologische Eigenschaften des radioaktiven Isotops ^{198}-Au
   III. Indikation für die interstitielle Strahlentherapie mit ^{198}-Au bei den malignen Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches
   IV. Implantation und Dosierung der Radiogoldseeds
   V. Komplikationen

B. Klinik und Pathologie der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

C. Eigene Untersuchungen
   I. Aufschlüsselung des Patientengutes
   II. Methodik
   III. Stadieneinteilung nach dem TNM-System
   IV. Ergebnisse

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literatur

E i n l e i t u n g

In der Behandlung des Mundhöhlenkarzinoms sind auf operativem Gebiet Fortschritte gemacht worden. Auch auf dem Gebiet der Strahlenheilkunde ist ein Wandel eingetreten. An die Stelle der konventionellen Röntgen- und Radiumstrahlen sind zunehmend die Methoden der Hochvolttherapie und der Nuklearmedizin getreten.

Die Therapie mit Zytostatika scheint neue Wege für die Krebsbehandlung zu eröffnen. Trotz gewisser Erfolge auf diesem Gebiet ist zur Zeit nicht zu übersehen, ob diese Mittel eine grundlegende Wandlung in der Therapie der Karzinome herbeiführen können.

In der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin (West) wird seit 1956 die nuklearmedizinische Therapie mit Radiogold durchgeführt. 1962 wurde mit der Hochvolttherapie des 35 meV Betatron begonnen. Seit 15 Jahren stehen dieser Abteilung alle Formen der strahlentherapeutischen Möglichkeiten zur Verfügung.

In den letzten Jahren hat es sich herausgestellt, daß die Anwendung der nuklearmedizinischen Therapie in Form der interstitiellen Behandlung mit radioaktiven Goldseeds in Kombination mit der Megavolttherapie im Kiefer-Gesichtsbereich wegen der besseren kosmetischen Ergebnisse und der relativ geringen Nebenerscheinungen günstiger ist, als die alleinige Megavolttherapie.

Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung der Erfahrungen und Ergebnisse, die bei der Anwendung dieser Behandlungstechnik gewonnen wurden.

Bei der vorliegenden Untersuchung wurde das entsprechende Krankengut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses der Jahre 1963-1974 erfaßt. Es handelt sich dabei um maligne Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches, wobei hauptsächlich auf das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle eingegangen werden soll, da dies den Hauptanteil der untersuchten Fälle ausmacht.

A. Die Radiogold-Therapie

I. Geschichtliches

Die Grundlage für die Idee der interstitiellen Strahlentherapie maligner Tumoren bildet das Ziel der Radiologen, eine optimale Herddosis bei weitgehender Schonung des umgebenden gesunden Gewebes zu erreichen.

Die Suche nach einem geeigneten Implantat für die direkte lokale interstitielle Therapie führte zunächst zur Verwendung von Kobalt-60 in Form von Nadeln und Perlen (1948).

Dies hatte gegenüber den bekannten Radiumnadeln den großen Vorteil, daß es sich um feste Metalle ohne gasförmige Emanation handelte, die auch bei Undichtigkeit des Implantates zu keiner Schädigung der Personals führen konnte.

Anfänglich wurden Kobaltperlen und mit Radon gefüllte Seeds in Nylonschläuche eingelegt und diese in den Tumor eingenäht, was den Vorteil hatte, daß die Implantate relativ leicht entfernt werden konnten.

1951 begann Colmery (2) mit der Herstellung von Seeds, die aus radioaktivem Golddraht geschnitten waren. Die Radioaktivität erhält man durch Neutronenbestrahlung von stabilem Gold im Reaktor.

Dieses radioaktive Isotop 198-Au hat eine kurze Halbwertzeit von 2,69 Tagen. Dies hat den Vorteil gegenüber Kobalt-60 (HWZ = 5,3 Jahre) oder Radium, daß das Radiogoldseed im Organismus verbleiben kann. Damit ent-

fällt die bei Kobalt oder Radium notwendige Entfernung der Implantate, die besonders bei tiefer Lage im Gewebe durch die neu entstehende Wunde und die Gefahr der Eröffnung von Lymphspalten entsprechende Nachteile für den Patienten verursachen kann.

Für die Implantation von Seeds wurde dann, nach anfänglicher Verwendung von Nylonfäden, in welche das Implantat eingenäht war, sehr bald ein Goldkornapplikator entwickelt, der durch eine Kanüle die Implantation der Seeds erlaubte. Bisher wurden für Radiogold zwei Implantationsmethoden entwickelt, einmal in Amerika von Meyers und Colmery, von Henschke erstmalig klinisch erprobt, und zum anderen in England von Sinclair, von Smithers erstmalig klinisch erprobt (4).

In Deutschland wurde die englische Methode von Hellriegel übernommen und weiterentwickelt. (siehe unten)

II. Physikalische und biologische Eigenschaften des radioaktiven Isotops 198-Au

Wie bereits oben erwähnt. entsteht das 198-Au durch Neutronenbestrahlung von stabilem zu 99.9 % reinem Gold im Reaktor.

$$197\text{-Au} + n = 198\text{-Au}$$

Die Seeds haben eine Größe von 2,5 x 0,8 mm.

Das 198-Au ist ein Beta- und Gammastrahler mit einer physikalischen Halbwertzeit von 2,69 Tagen.

Eigenschaften von 198-Au

Beta-Energie	Gamma-Energie
E max = 0,96 Me V	E = 0,411 Me V
E min = 0,34 Me V	

Halbwertzeit: 2,69 Tage
Substanz: Metall
Dosisleistung von 1 mC in 1 cm Abstand = 2,4 r/h

Die strahlentherapeutische Wirkung wird durch die Gammastrahlung des Radioisotops hervorgerufen. Die Betastrahlung ist bis auf die eventuell auftretende Bremsstrahlung praktisch ohne Bedeutung. da sie bereits in 2-3 mm Gewebetiefe absorbiert ist.

Da etwa 90 % der Strahlendosis in einem Zeitraum von 8 Tagen freigesetzt werden, wird bei dem für Tumoren beschleunigten Zellzyklus von 8-24 Stunden eine strahlensensible Phase durchlaufen, so daß eine bessere selektive Beeinflussung der Tumorzellen gegenüber Bindegewebszellen möglich ist.

In der elementaren Form des Radiogoldes treten keine chemisch-toxischen oder allergischen Reaktionen auf, so daß außer lokalen Fremdkörperreaktionen keine Nachteile zu erwarten sind.

III. Indikation für die interstitielle Strahlentherapie mit 198-Au

Für die Implantation von Radiogoldseeds sind vor allem Tumoren geeignet, die gut zugänglich sind und bei denen man die Größe und Ausdehnung hinsichtlich der einwandfreien Implantation übersehen kann. Im Kiefer-Gesichtsbereich eignet sich die Radiogold-Therapie besonders bei der Behandlung der Karzinome im strahlensensiblen Mundhöhlenbereich.

Bei umschriebenen Karzinomen im Zungenbereich bis zur Tumorgröße T_2 - T_3 nach dem TNM-System der U.I.C.C., eignet sich die Radiogoldimplantation in besonderem Maße, da hiermit eine verstümmelnde Operation umgangen werden kann. Kosmetische Gesichtspunkte stellen auch die Indikationen für die Anwendung der Radiogold-Therapie bei anderen Karzinomen im Kiefer-Gesichtsbereich dar. Bei den Zungentumoren sollte auf jeden Fall die Nachbestrahlung beider Halslymphbahnen vorgenommen werden, da häufig nach ca. 6 Monaten Halslymphknotenmetastasen auftreten, die dann sehr schwer zu beherrschen sind (8). Die regionär-metastatische Ausbreitung der corpus linguae Karzinome wird mit einer Häufigkeitsquote von 40 - 70 % angegeben, wobei Karzinome der vorderen zwei Drittel mit 40 % und des hinteren Drittels der Zunge mit 70 % beteiligt sind (Shedd et al. 1958) (9). Die Bestrahlung der Halsfelder erfolgt tangential, eine Woche nach der Radiogoldseedsimplantation, ohne den Tumor einzubeziehen. Hierbei wird eine Herddosis von 5.000 - 6.000 rad angestrebt (8).

Eine besondere Indikation für die Therapie mit radioaktiven Goldseeds stellt die Behandlung lokaler Rezidive

nach konventioneller Röntgenbestrahlung dar. Man kann ohne größere Schwierigkeiten die Tumoren in dem strahlenvorbelasteten Gewebe behandeln (9).

Auch wegen der guten kosmetischen Ergebnisse, welche mit der Radiogold-Therapie in Kombination mit der Megavolttherapie bei malignen Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich erzielt werden, stellt die Strahlentherapie mit Radiogold eine gute Alternative zur kombinierten radio-chirurgischen Therapie dar.

Weitere Anwendungsgebiete der Radiogoldseeds sind Mammakarzinome, Bronchial-, Rektum- und Blasenkarzinome, sowie Karzinome im gynaekologischen Bereich. Außerdem sei die Hypophysenausschaltung mit Radiogoldseeds bei fortgeschrittenen Mammakarzinomen erwähnt, mit dem Ziel, die hypophysär bedingte Stimulierung des Metastasenwachstums zu unterbinden (7).

Besonders angezeigt ist die Radiogold-Therapie bei all jenen Patienten, bei denen ein erhöhtes Operationsrisiko besteht, da in diesen Fällen die Radiogold-Therapie an die Stelle der Operation treten kann.

IV. Implantation und Dosierung

Die Radiogoldkörner müssen mittels eines Implantators in geeigneter Weise in das gewünschte Gebiet implantiert werden. Der von Sinclair und Smithers entwickelte Implantator ist pistolenartig gebaut und schiebt durch Betätigung einer Abzugsvorrichtung jeweils ein Goldkorn durch die Kanüle in das Gewebe ein. Dieser englische Implantator hat eine Injektionskanüle von beachtlichem Durchmesser und ist deshalb für einige Tumoren nicht sehr gut geeignet. Der Stichkanal wird zu weit, wodurch sich die im Durchmesser kleineren Seeds leicht verlagern können (siehe Abb. 1a).

Hellriegel (4) entwickelte daher einen Implantator mit feinerer Kanüle (siehe Abb. 1b).

Bei der heute von Schumacher durchgeführten Implantationstechnik werden die Seeds im Abstand von 1 - 2 cm um den Tumor herum verteilt. Diese periphere Anordnung der Seeds um den Tumor in größerem Abstand vermindert die Gefahr einer Rezidivierung, da auch tiefliegende Tumorausläufer noch in ausreichender Weise erfaßt werden können (siehe Abb. 2).

Große und ausgedehnte Prozesse in inoperablen Gebieten, deren strahlentherapeutische Beeinflussung durch die Megavolttherapie nicht mehr ohne entsprechende Nachteile möglich sind, lassen sich durch eine Radiogold-Therapie verkleinern, so daß die Megavolttherapie wieder eine Chance für die kurative Behandlung gibt (7).

Abb. 1

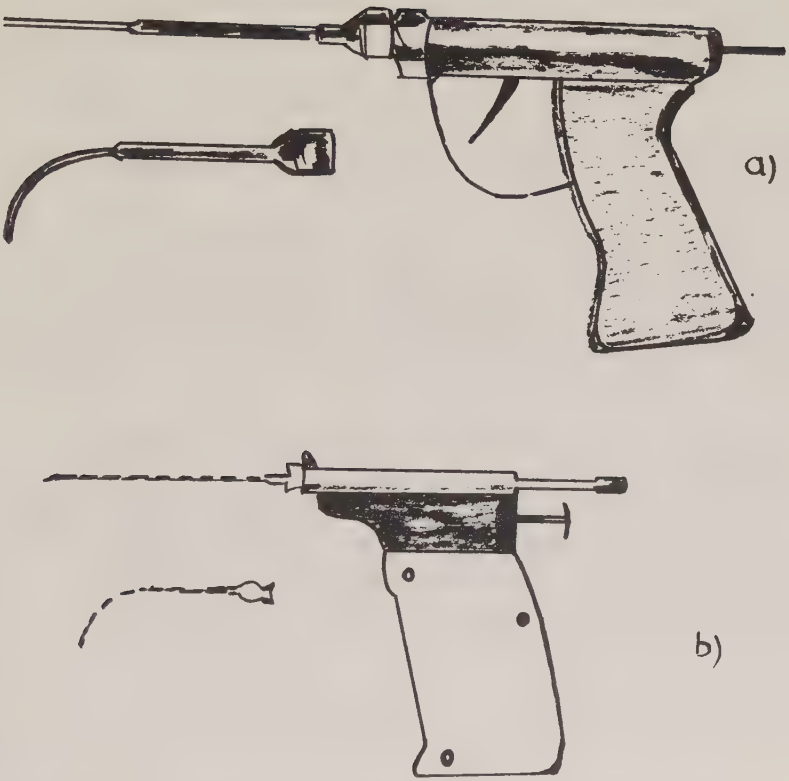


Abb. 1

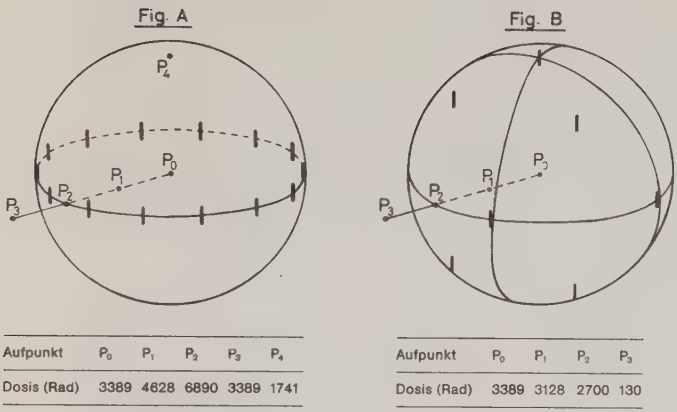
a) Der englische Implantator für radioaktive Goldseeds (gold-grain gun)
b) Der deutsche Implantator nach W. Hellriegel (4)

Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors werden im allgemeinen Seeds mit Aktivitäten von 8 - 12 mCi verwendet. Nach dem von Frost (8) angegebenen Dosierungsschema bei der interstitiellen Radiogoldanwendung kann als Richtlinie gelten, daß die Seeds bei einer Aktivität von 10 mC pro Seed nicht dichter als 1 cm und nicht weiter als 2 cm voneinander zu implantieren sind, um eine Dosis von 4.000 r bis 6.000 r pro cm^3 Gewebe zu erhalten.

Aus Abb. 2 ist erkennbar, daß bei einer Anordnung der Radiogoldseeds um den Tumor herum in der Äquatorebene die Strahlendosis im Mittelpunkt noch ausreichend ist und daß es an der Peripherie dann zu einem relativ steilen Dosisabfall kommt.

Die Inhomogenitäten der Strahlung zwischen den einzelnen Seeds führen zu Dosismaxima und Dosisminima, die bei ausreichender Tumordosis noch Gewebszellen und Histiozyten unbeschädigt lassen, die dann an die Stelle der Tumorzellen treten und damit eine kontinuierliche Ausheilung des Prozesses ohne Defektbildung erlauben. Schumacher (8).

Abb. 2



Aufpunkt	P_0	P_1	P_2	P_3	P_4
Dosis (Rad)	3389	4628	6890	3389	1741

Aufpunkt	P_0	P_1	P_2	P_3
Dosis (Rad)	3389	3128	2700	130

Abb. 2

Dosisberechnungen an einer kugelförmigen Geschwulst von 6 cm Durchmesser mit 14 Au-Seeds a 10 mCi.

Fig. A: Verteilung der Seeds auf einem Großkreis
Fig. B: Gleichmäßige Verteilung auf der Kugeloberfläche

Die korrekte Verteilung der Seeds, die für den Erfolg der Therapie eine große Rolle spielt, läßt sich anhand von Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen kontrollieren (siehe Abb. 3 und 4).

Die Seeds sind im Röntgenbild leicht erkennbar. So kann nun die Lage der Seeds festgestellt und die Strahlendosis beurteilt werden. Die Bilder ermöglichen darüber hinaus eine Nachimplantation in die nicht erreichten Bezirke.

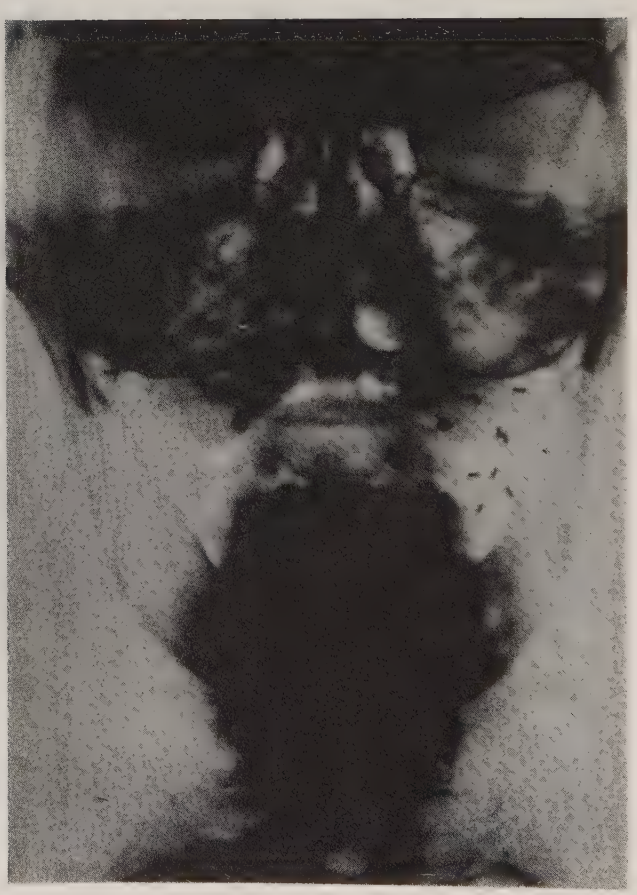
Da die Implantation bei den Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches auch unter Lokalanaesthesie durchgeführt werden kann, entfällt das Narkoserisiko, welches ja bei den meist älteren Patienten eine nicht unerhebliche Rolle spielt.

Abb. 3

Kontrollaufnahmen nach Seeds-Implantation.

Die Aufnahmen zeigen die Lage von 11 Radiogoldseeds nach Bespickung eines Plattenepithelkarzinoms am linken Unterkiefer mit Beteiligung des Gaumenbogens.

Abb. 4



V. Komplikationen

In Einzelfällen können durch Aneinanderhaftung zwei, selten mehr Radiogoldseeds an die gleiche Stelle gelangen. Durch den relativ großen Abstand der Seeds läßt sich dies meist korrigieren, so daß es selten zur Strahlennekrose kommt.

Blutungen aus den Stichkanälen lassen sich während der Implantation leicht beherrschen und stellen keine nachteilige Komplikation dar.

Einzelne Seeds, die unabsichtlich in den Magen-Darm Kanal gelangen, führen nicht zu nachteiligen Veränderungen, da ein einzelnes Goldkorn keine Nekrose verursachen kann.

B. Pathologie und Klinik der Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle

Die bei weitem am häufigsten aufgetretenen Tumoren des untersuchten Krankengutes waren die Plattenepithelkarzinome, während sich nur zu 11 % Basaliome und Sarkome beziehungsweise Zylindrome fanden. So soll hier auch hauptsächlich auf das Plattenepithelkarzinom eingegangen werden. Die Karzinome sind die malignen Neubildungen des Epithelgewebes, wobei die Karzinome der Haut und Schleimhaut vorwiegend als Plattenepithelkarzinom auftreten. Diese werden je nach Differenzierungsgrad in verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome unterschieden. Das verhornende Plattenepithelkarzinom zeigt dabei den höchsten Reifegrad, es imitiert den Verhornungsprozeß der normalen Epidermis. Die infiltrierend wachsenden Epithelzapfen und -stränge bestehen größtenteils aus Stachelzellen, die mehr oder weniger deutliche Zellatypen aufweisen. Die verhornenden Stachelzellen und die abgelagerten Hornperlen sind zwiebelschalenartig angeordnet, im Zentrum vieler Epithelzapfen zu finden. Das nicht verhornende Plattenepithelkarzinom ist unreifer und bösartiger. Die Tumorzellbalken bestehen aus Stachelzellen, die wesentlich stärkere Zellatypen und mehr atypische Mitosen aufweisen. Hornperlen werden nicht gebildet. Für die klinische Prognose stellt also die histologische Diagnose eines nicht verhornenden Plattenepithelkarzinoms einen ungünstigen Ausgangspunkt dar.

Karzinome entwickeln sich im Laufe einiger Monate und metastasieren zunächst in die regionären Lymphknoten. Bei Mundhöhlenkarzinomen werden zuerst die submandibulären und submentalen Lymphknoten befallen, etwas

später die der vena jugularis benachbarten Lymphknotengruppen.

Schließlich erfolgt über den ductus thoracicus der Einbruch in die Blutbahn mit hämatogener Aussaat, wobei sich die ersten Ansiedlungen in der Lunge finden. Daneben ist eine Metastasierung durch den direkten Einbruch des destruierend wachsenden Tumors in Blutgefäße, meist Venen, möglich.

Diese Grundlagen spielen für die Therapie der Plattenepithelkarzinome eine wichtige Rolle.

Spiessl (11) teilt das Mundhöhlenkarzinom in 3 große Gruppen ein: die Karzinome der kaudalen, lateralen und kranialen Mundhöhlenwandung.

1. Karzinome der kaudalen Mundhöhlenwandung
   - Unterkieferkarzinome (Zahnfleisch- und Kammhautkarzinome)
   - sulcus - glossoalveolaris Karzinome
   - sulcus - glossopalatinus Karzinome
   - Zungenkörperkarzinome

2. Karzinome der lateralen Mundhöhlenwandung (Wange)
   - planum - buccale Karzinome
   - sulcus - buccinatorius Karzinome
   - sulcus - buccomaxillaris Karzinome
   - sulcus - buccomandibularis Karzinome

3. Karzinome der kranialen Mundhöhlenwandung
   - Oberkieferkarzinome (Zahnfleisch- und Kammhautkarzinome
   - Karzinome des harten und weichen Gaumens
   - Uvula Karzinome

Der prozentuale Anteil der Mundhöhlenkarzinome an den übrigen Krebserkrankungen ist gering. Für das Stadtgebiet von Hamburg wurde eine Häufigkeit von 2 % ermittelt (12). Für die DDR, wo eine allgemeine Meldepflicht für alle malignen Tumoren besteht, errechnete Wildner (17) einen Anteil von 2,3 %.

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (12) betrug in den Jahren von 1957 - 1967 die Anzahl der Sterbefälle durch bösartige Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens zwischen 1,43 und 1.71 von 100.000 Einwohnern, wobei Männer 2 - 3mal so häufig erkrankten wie Frauen.

Aus den Angaben des Statistischen Landesamtes Berlin (West) (13) konnte für 1976 ein Anteil der Sterbefälle an bösartigen Neubildungen der Mundhöhle und des Rachens von 0,94 % errechnet werden, bezogen auf die Sterbefälle an bösartigen Neubildungen des ganzen Körpers.

Bei der Behandlung der Mundhöhlenkarzinome muß neben dem lokalen Primärtumor auch das regionäre Lymphabflußgebiet mitbestrahlt werden. Tiecke und Bernier (14) fanden zu Behandlungsbeginn bei 58 % der Patienten mit Zungenkarzinomen bereits Lymphknotenmetastasen.

Fernmetastasen treten bei Mundhöhlenkarzinomen jedoch sehr spät und in seltenen Fällen auf. So waren in unserem Krankengut in 9 % aller Plattenepithelkarzinome Fernmetastasen vorhanden.

Gegenwärtig werden mehrere Möglichkeiten der Krebstherapie angegeben. Neben der rein chirurgischen Therapie des Primärtumors mit ausgedehnter Ausräumung des gesamten

Lymphapparates des Halses, einschließlich der vena jugularis interna, mm. sternocleidomastoideus, digastricus, stylohyoideus und omohyoideus, der glandula submandibularis sowie des unteren Parotispols und der Faszie mit dem umgebenden Zellgewebe, der sogenannten neck dissection, wird vor allem die Strahlentherapie durchgeführt. Unbestritten ist jedoch, daß zur Zeit die kombinierte, radio-chirurgische Behandlungsweise sehr gute Ergebnisse zu verzeichnen hat (16) (11).

In diesem Zusammenhang muß noch auf die neuen Ergebnisse der zytostatischen Therapie mit Bleomycin-Methotrexat bei der Behandlung der Mundhöhlenkarzinome hingewiesen werden. Bei 13 von 20 Patienten, die von Bitter (1) mit Bleomycin-Methotrexat behandelt wurden, verschwand der Tumor vollständig. Hierbei kann jedoch die Dauer der 100 %igen Remissionen im Hinblick auf die 5 Jahres Heilung noch nicht übersehen werden.

Unter Berücksichtigung der obengenannten Indikationsstellung bildet die von Schumacher durchgeführte kombinierte radiologische Therapie mit interstitieller Bestrahlung des Primärtumors durch die Implantation von 198-Au-Seeds, sowie der Bestrahlung der Halsfelder mit den schnellen Elektronen des 35-MeV Betatrons eine wichtige und erfolgreiche Alternative zur rein chirurgischen Therapie beziehungsweise eine wertvolle Ergänzung der radio-chirurgischen Therapie.

Auf die Vorteile der interstitiellen Bestrahlung wurde bereits hingewiesen. Die intratumorale Bestrahlung stellt die günstigste Bestrahlungsform durch eine hohe Tumordosis und eine niedere Raumdosis dar.

Aufgrund der begrenzten Strahlungsreichweite wird nur sehr wenig gesundes Gewebe mitbestrahlt. Die Schonung sensibler Nachbarorgane ist gewährleistet. Die interstitielle Bestrahlung kann trotz einer Strahlenvorbelastung strahlensensibler Organe, wie Haut, Schleimhäute bei ausreichender Erfahrung ohne nennenswerte Nachteile erfolgen. Schumacher (7).

C. Eigene Untersuchungen

I. Aufschlüsselung des Patientengutes

Zur Untersuchung und Auswertung gelangte das Patientengut des Rudolf-Virchow-Krankenhauses der Jahre 1963 bis 1974, bei welchem maligne Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereiches mit Radiogold allein oder in Verbindung mit den schnellen Elektronen des 35 MeV Betatronen behandelt wurden. In fast allen Fällen wurde diese kombinierte Bestrahlungstechnik angewandt.

Der Anteil der Männer am untersuchten Patientengut beträgt 65, der der Frauen 57.

Das Durchschnittsalter aller Patienten beträgt 65,5 Jahre, wobei das der Frauen 67 Jahre und das der Männer 64 Jahre beträgt.

Wegen des hohen Anteils der Plattenepithelkarzinome soll hauptsächlich diese Patientengruppe untersucht werden. Der Vollständigkeit wegen wird aber auch über die anderen Fälle berichtet.

Die überwiegende Mehrzahl der untersuchten Fälle von malignen Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich stellen die Geschwülste epithelialen Ursprungs dar, wobei die Plattenepithelkarzinome bei weitem überwiegen, während die bösartigen Geschwülste, die vom Binde- und Stützgewebe ausgehen, einen ganz geringen Anteil ausmachen.

So finden wir unter den 123 untersuchten Fällen

109 Plattenepithelkarzinome
8 Basaliome
4 Sarkome
1 Zylindrom
1 maligner Parotis-Mischtumor

Betrachtet man nun die Gruppe der histologisch verifizierten Plattenepithelkarzinome, so finden wir in 15 Fällen zum histologischen Befund die Diagnose: "nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom".

Diese entdifferenzierten Plattenepithelkarzinome sind prognostisch besonders ungünstig zu bewerten.

Tab. 1

zeigt die Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten bezüglich der verschiedenen Stadien der Plattenepithelkarzinome (PECA). Die Basaliome sind gesondert aufgeführt.

Tumor	Männer		Frauen		gesamt	
PECA I-IV	Patienten	Alter	Patienten	Alter	Patienten	Alter
I	6	64	3	62	9	63
II	8	66	6	62	14	64
III	16	66	17	72,5	33	69
IV	13	63	11	66	24	64
Rezidivbehandlg.	16	62	13	71	29	66
PECA gesamt	59	64	50	67	109	65
Basaliome	5	75,5	3	80	8	78
sonstige	2	52	4	55,5	6	54
gesamt	66	64	57	67	123	65,5

Um nun die Therapieergebnisse unter verschiedenen Gesichtspunkten auswerten zu können, wurde das vorliegende Patientengut in verschiedene, möglichst homogene Gruppen unterteilt.

Zunächst wurde hauptsächlich die wichtige und größte Gruppe der 109 Plattenepithelkarzinome betrachtet. Sämtliche Patienten mit einem histologisch gesicherten Plattenepithelkarzinom wurden in drei Altersgruppen unterteilt.

In der 1. Gruppe befinden sich die Patienten bis 60 Jahre
2. Gruppe 61 bis 70 Jahre
3. Gruppe über 70 Jahre

Tab. 2 zeigt die Geschlechtsverteilung in den 3 Altersgruppen. Dabei ist zu erkennen, daß der Anteil der männlichen Patienten in der Gruppe bis 60 Jahre doppelt so hoch ist wie der der Weiblichen, während es sich in der ältesten Patientengruppe (über 70 Jahre) genau umgekehrt verhält. Das ist ein zu erwartendes Bild, da die Lebenserwartung der Frauen allgemein über der der Männer liegt. In unserem Falle ist das Durchschnittsalter der Frauen um 3 Jahre höher als das der Männer.

Die Tab. 3 zeigt, daß der Anteil an der Gruppe der über 70-jährigen im Stadium III am höchsten ist, da es sich hierbei um meist indolente Patienten handelt.

Tab. 2

	♂	♀	gesamt
bis 60	22 (23)	10 (13)	32 (36)
61 bis 70	23 (27)	15 (16)	38 (43)
über 70	14 (16)	25 (28)	39 (44)
gesamt	59 (66)	50 (57)	109 (123)

Alters- und Geschlechtsverteilung der 109 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (+ 14 andere Tumoren)

Tab. 3

Altersverteilung bezüglich der TNM-Stadien der Plattenepithelkarzinome
In Klammern jeweils die Zahlen ohne die Gruppe der Rezidivbehandlungen, also nur die Stadien I - IV

	I	II	III	IV	Rezidiv	gesamt
bis 60	3	6	6	8	9	32 (23)
61 - 70	3	2	13	11	9	38 (29)
über 70	3	6	14	5	11	39 (28)
gesamt	9	14	33	24	29	109 (80)

Tab. 4

Verteilung der Lokalisation der 109 Plattenepithelkarzinome in den Stadien I-IV einschließlich der Gruppe der Rezidivbehandlungen

	Stadien					
Lokalisation	I	II	III	IV	Rezidiv	gesamt
Zunge Zungengrund	8	12	12	8	9	49
Unterkiefer + Kieferwinkel + Mundboden		1	8	6	10	25
Oberkiefer + Kieferhöhle + Gaumen + Tonsillen	1		8	8	3	20
Wange Ober- und Unterlippe (je 1)		1	5	2	7	15
gesamt	9	14	33	24	29	109

Während insgesamt das Durchschnittsalter der Frauen um 3 Jahre über dem der Männer liegt, finden wir in den Stadien I und II ein um zwei Jahre jüngeres Durchschnittsalter als bei den Männern. Aus Tab. 2 ist auch ersichtlich, daß der Anteil der Frauen in der höchsten Altersgruppe am stärksten ist.

Das Hauptlokalisationsgebiet der Plattenepithelkarzinome bilden beim vorliegenden Patientengut Zunge und Zungengrund, welche in einer Gruppe zusammengefaßt sind. Die Zungenkarzinome machen fast die Hälfte aller untersuchten Fälle aus. Wir finden hier eine gleichmäßige Verteilung von 20 zu 20 Früh- und Spätstadien. Eine Erklärung für den hohen Anteil an Zungentumoren dieses Patientengutes findet man in den eingangs erwähnten Indikationsgebieten der Radiogold-Therapie.

Die anderen Hauptlokalisationsgebiete wie Unter- und Oberkiefer sowie Wange stellen verhältnismäßig kleine Gruppen dar, so daß es sinnvoll erschien, diesen Gruppen noch die Einzelfälle aus den benachbarten Lokalisationsgebieten zuzuordnen.

Der Anteil der Zungenkarzinome an den Frühstadien I und II, welcher mit 20 von insgesamt 23 Fällen sehr hoch ist, muß besonders ins Auge fallen. Betrachtet man nämlich die Unterkiefer-, Oberkiefer- und Wangentumoren, so fällt auf, daß sie hauptsächlich in den Spätstadien vertreten sind.

Bei den Wangentumoren finden wir 7 von 8 Fällen im Stadium III und IV und im Unterkiefer 14 von 15 Fällen in den Stadien III und IV.

Diese Zahlen sprechen offenbar für eine relativ hohe Früherkennungsrate bei den Zungentumoren, während die Oberkiefer-, Unterkiefer- und Wangentumoren später erkannt werden. Bei der geringen Anzahl von Fällen ist zwar eine gewisse Zurückhaltung geboten, es ist jedoch durchaus vorstellbar, daß bereits von Seiten der Patienten eine Veränderung am überaus sensiblen Organ Zunge sehr früh festgestellt und der Arzt oder Zahnarzt darauf hingewiesen wird, da der Patient durch eine Läsion der Zunge stark behindert wird.

Dagegen werden Veränderungen am Unterkiefer und an der Wangenschleimhaut offenbar erst wesentlich später erkannt, oder aber vom Arzt oder Zahnarzt eher fehlgedeutet.

Der hohe Gesamtanteil der Zungenkarzinome am untersuchten Patientengut ist sicher darin begründet, daß bei Tumoren der Zunge in der operativen Therapie wegen des verstümmelnden Charakters ausgedehnter Zungenresektionen zurückhaltender vorgegangen wird und diese Fälle eher dem Radiologen zugeführt werden. Wobei, wie erwähnt, gerade die Zunge ein Hauptindikationsgebiet für die interstitielle Strahlentherapie darstellt.

Am gesamten Patientengut überwiegen die Spätfälle bei weitem, was bei einer relativ gut zugänglichen Region wie der Mundhöhle erstaunlich ist.

Nach Spiessl (11) hängt das Therapieergebnis und damit das Schicksal des Patienten in hohem Maße von der Früherkennung des Krebsleidens ab.

Die Dauer der Verschleppungszeit wird von der Indolenz

des Patienten und der Fehldiagnose des behandelnden Arztes oder Zahnarztes gleichermaßen bestimmt (11).

II. Methodik

Für die einheitliche Auswertung des zu untersuchenden Krankengutes mußte zunächst ein Fragebogen erstellt werden, welcher die für die Beurteilung des Therapieerfolges wichtigen Daten enthält. (siehe auch Abb. 5)

1. Histologie des Tumors
2. Lokalisation des Tumors (Ursprungsort)
3. Stadium nach TNM
4. Angewandte Therapie
5. Überlebenszeit
6. Todesursache

ad 1 Für jeden Tumor lag der histologische Befund des Pathologischen Institutes vor, so daß die Tumoren mit gleichem beziehungsweise ähnlichem histologischem Aufbau miteinander verglichen werden konnten.

ad 2 Bei ausgedehnten Tumoren, die schon auf andere anatomische Bezirke übergegriffen hatten, wurde der anatomische Ursprungsort, soweit dieser klinisch feststellbar und auf dem Krankenblatt vermerkt war, herangezogen.

ad 3 Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Kriterien des TNM-Systems (siehe unten)

ad 4 a) Interstitielle Therapie mit Goldseeds.
Dabei wurden Anzahl und Aktivität der implantierten Seeds festgehalten.
b) Betatron
Festgehalten wurden die Lokalisation der Be-

strahlungsfelder und die erreichte Herddosis.

ad 5 Die Überlebenszeit wurde vom Tage der ersten Seeds-Applikation an gerechnet.

ad 6 Bei vorliegendem pathalogischem Befundbericht mit Angabe der Todesursache wurde diese in den Auswertebögen vermerkt.

Abb. 5

Patient	Geb. Datum
Tumor (Histologie)	
Lokalisation	
Stadium, Größe nach TNM-Einteilung	
vorangegangene therap. Maßnahmen	
a) Implantation (Ort) 198-Au - Seeds	
b) Bestrahlung extratumoral	Bestr. Art / Herddosis (HD)
Lokalisation der Bestrahlung	
Behandlungsdauer	
Reaktion auf die Bestrahlung	
Verlaufskontrolle	rezidiv Metastasen
Ergebnis d. Therapie	
Todesursache (Sektionsbefund)	

III. Stadieneinteilung nach dem TNM-System

Die prognostische Beurteilung einer Tumortherapie hängt einerseits vom biologischen Verhalten der bösartigen Geschwulst und andererseits von deren Größe und Ausdehnung zu Beginn der Therapie ab. Während die biologischen Geschwulsteigenschaften wie Differenzierungsgrad, Wachstumsgeschwindigkeit und Metastasierungsneigung nur ungefähr erfaßt werden können, lassen sich Größe und Umfang des Tumors exakt feststellen.

Das Ziel einer klinischen Stadieneinteilung ist es, eine reproduzierbare Klassifikation der Einzelfälle zu erreichen, und zum anderen, die Bildung homogener Patientengruppen als Grundlage für den kollektiven Vergleich zu schaffen. Dies erst ermöglicht die kritische Beurteilung und den Vergleich der verschiedenen Behandlungsmethoden. Spiessl (11) weist dabei auf das besondere Problem hin, daß die zur Erreichung homogener Patientenkollektive erforderliche Aufteilung des Krankengutes einer einzelnen Klinik zu einer Aufsplitterung in zu kleine Teilkollektive führt.

Um eine aussagefähigere Statistische Analyse zu ermöglichen, wäre es für die Zukunft sicher günstig, wenn sich mehrere gleichartige Behandlungsstätten zu Gemeinschaftsuntersuchungen zusammenschließen könnten. (11)

Die nosologischen Hauptfaktoren einer Krebskrankheit sind

a) der Primärtumor T
b) der regionäre Lymphknotenbefund N
c) die Fernmetastasen M

Auf diesen Fakten baut das allgemeine Prinzip des TNM-Systems auf, das von der U.I.C.C. (Union International Contre le Cancer) entwickelt wurde. Spiessl (11) hat bereits 1966 die Grundlagen für die Anwendung des TNM-Systems auf die Mundhöhlenkarzinome erarbeitet.

Von der U.I.C.C. wurde 1973 folgende neu erarbeitete Definition der TNM-Kategorien für Karzinome der Mundhöhle angenommen (15).

Für die T-Kategorien gilt:

T_1 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung 2 cm oder weniger.

T_2 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 2 cm aber nicht mehr als 4 cm.

T_3 Der Tumor mißt in seiner größten Ausdehnung mehr als 4 cm.

Für die N-Kategorien gilt:

N 0 Keine palpablen regionalen Lymphknoten.

N 1 Bewegliche, homolaterale Lymphknoten.

N 2 Bewegliche, kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten.

N 3 Fixierte Lymphknoten.

Für die M-Kategorien gilt:

M 0 Keine Fernmetastasen vorhanden.

M 1 Fernmetastasen vorhanden.

Die N-Kategorien N 1 und N 2 werden noch unterteilt in

N 1a bzw. N 2a Die Lymphknoten werden als nicht befallen betrachtet.

und N 1b bzw. N 2b Die Lymphknoten werden als befallen betrachtet.

Stadieneinteilung für den Bereich der Mundhöhle:

Stadium	I	T_1 N 0, N 1a oder N 2a	M 0
Stadium	II	T_2 N 0, N 1a oder N 2a	M 0
Stadium	III	T_3 N 0, N 1a oder N 2a	M 0
		jedes T N 1 b	
Stadium	IV	Jedes T, jedes N 2 b oder N 3	M 0
		jedes T, jedes N	M 1

Bei kleineren Fallzahlen ist es sinnvoll, mehrere Einzelkategorien zu Stadien zusammenzufassen ("Staging"), um noch statistisch zu sichernde Aussagen machen zu können.

Bei dem Versuch, die zum Teil über zehn Jahre auseinanderliegenden Fälle nach einheitlichen Gesichtspunkten zu klassifizieren, zeigten sich gewisse Schwierigkeiten.

Denn obschon auch die Fälle von 1963 in ihrer überwiegenden Mehrzahl bereits nach den TNM-Kategorien bezeichnet waren, haben sich ja bekanntlich die Grundlagen für diese Einteilung im Laufe des Untersuchungszeitraumes von 1963 - 1974 geändert. Deshalb mußte die Stadieneinteilung der Plattenepithelkarzinome retrospektiv ergänzt beziehungsweise teilweise korrigiert werden. Dabei hielten wir uns an die klinischen Befunde, wie sie in den Krankenkarten beschrieben waren.

Grundlage für die Klassifizierung bildeten die Richtlinien der U.I.C.C. für die Einteilung der Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinome von 1973, die von der U.I.C.C. 1976 auch in deutscher Sprache veröffentlicht wurden (15).

IV. Ergebnisse

Die Abb. A zeigt im Überblick sämtliche untersuchten Fälle, wobei auf der x- Achse die Überlebenszeiten der Patienten aufgetragen sind. Die Fälle wurden bis zur Fünfjahresgrenze verfolgt und auf der Graphik dargestellt. Nullpunkt ist der Tag des Therapiebeginns, das heißt der Tag, an welchem die Seeds appliziert wurden.

Weiterhin wurden folgende Informationen graphisch dargestellt.

——→ Falls der Patient die Fünfjahresquote überschritten hat und bei der letzten Untersuchung rezidivfrei war, wurde dies mit einem Pfeil gekennzeichnet.

——o Der Patient ist verstorben. bei der letzten Untersuchung war jedoch kein Anhalt für ein Rezidiv vorhanden.

——| Der Patient ist an seinem Krebsleiden verstorben. Auch wenn bei vielen Fällen zwar eine andere Todesursache festgestellt wurde, der Tumor sich jedoch noch nicht eindeutig zurückgebildet hatte.

——x Diese Patienten sind entweder bereits in den ersten Tagen nach Therapiebeginn verstorben, so daß die Therapie gar nicht mehr zum Tragen kommen konnte, oder der Patient hat zwar noch 2 bis 4 Monate gelebt, die Therapie war aber von vorne herein nur aus rein palliativen Gesichtspunkten durchgeführt worden, oder der Patient hat von

sich aus eine bereits eingeleitete Therapie abgebrochen.

← Bei diesen Patienten handelt es sich um anbehandelte Fälle, welche bereits vor längerer Zeit wegen eines Tumors an einer anderen Abteilung oder Klinik bestrahlt wurden und bei welchen ein Rezidiv aufgetreten war und wegen der hohen Strahlenvorbelastung keine kurative Hochvolttherapie mehr durchgeführt werden konnte; oder wenn in manchen Fällen eine zweite oder dritte Operation nicht mehr in Frage kam. In 72 % dieser Fälle waren Operation und Bestrahlung vorausgegangen.

Da alle diese Fälle nicht nach dem TNM-System eingeteilt werden konnten, mußten sie in eine besondere Gruppe, die sogenannten Rezidiv-Behandlungen eingeordnet werden.

—? Wenn der weitere Verlauf nicht mehr feststellbar war.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wurde einer kombinierten radiologischen Behandlung, im Sinne einer Radiogold-Implantation plus begleitender Megavolttherapie, unterzogen.

Nur in drei Fällen eines Zungenkarzinoms wurde zusätzlich zur Radiogold-Therapie eine neck dissection durchgeführt. Es erfolgte keine zusätzliche Betatronbestrahlung.

Abb. A

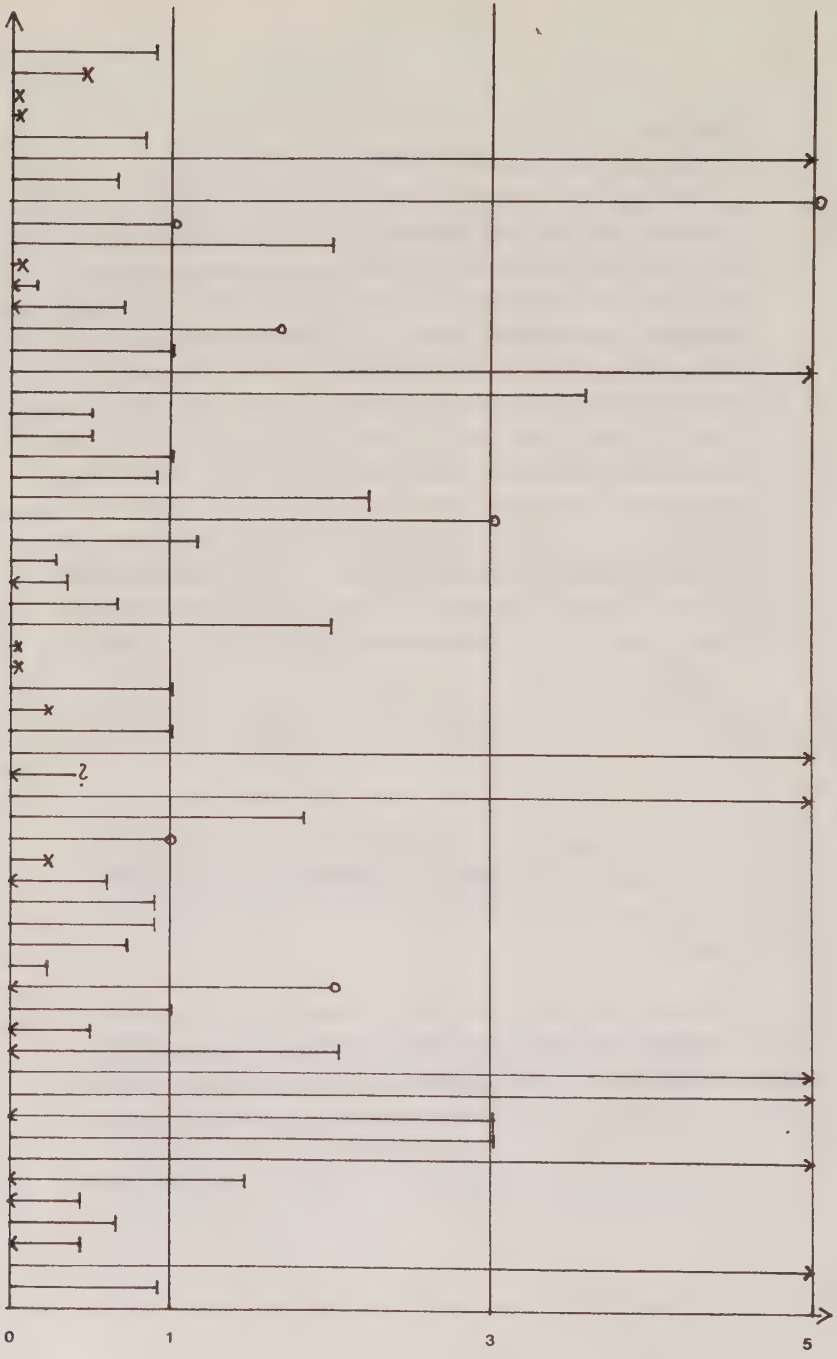
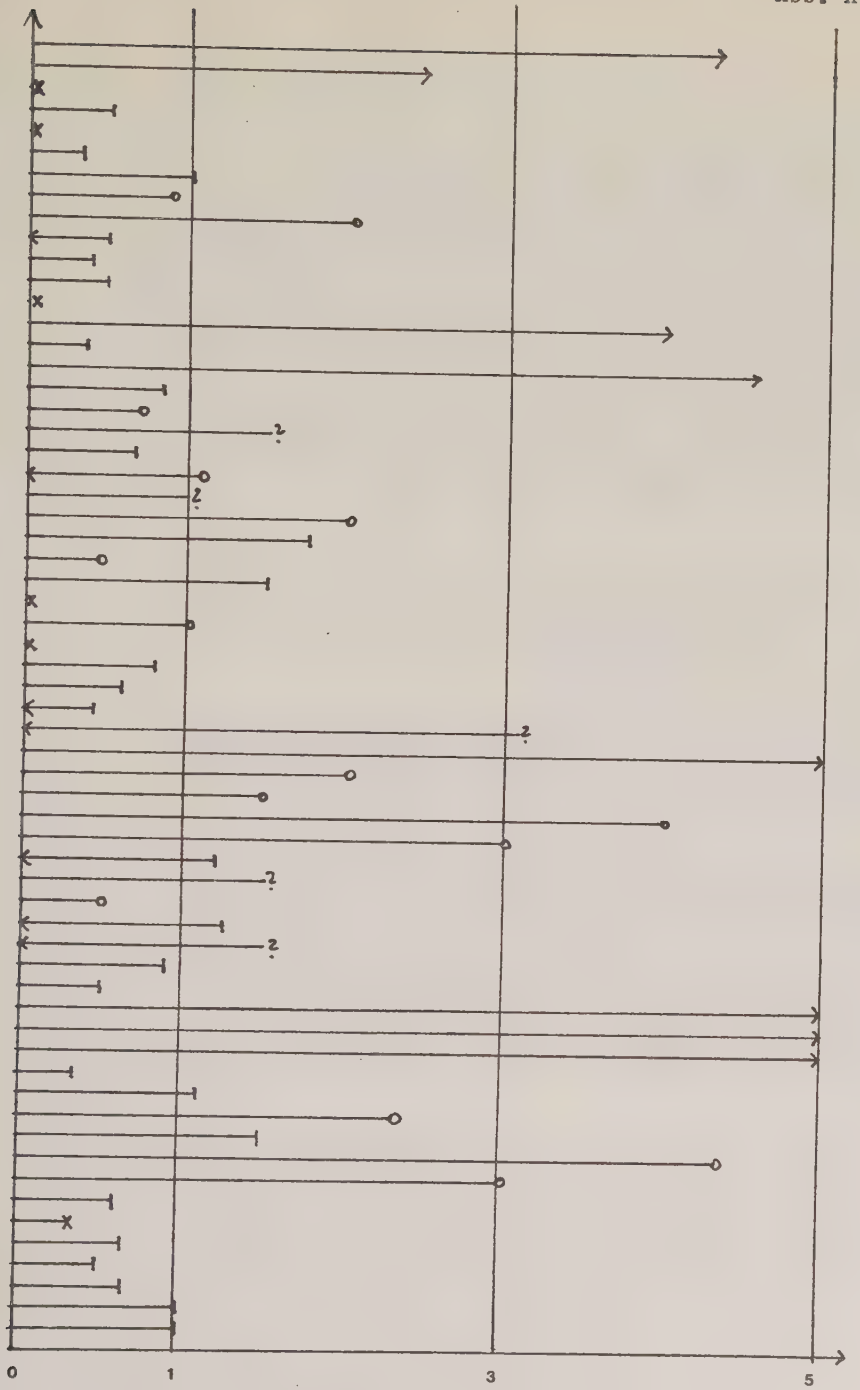


Abb. A



Die Abb. A veranschaulicht deutlich, daß die Mehrzahl der Sterbefälle innerhalb des ersten Jahres liegt. Von den 51 Patienten, die ein Jahr überleben, sterben nur noch 18 an ihrem Krebsleiden. Von den 20 Patienten, welche die 3- Jahresgrenze überleben, stirbt nur noch einer an seinem Krebsleiden. Diese Tatsache bekräftigt die Behauptung von Glanzmann (19), daß nach 3 Jahren 90 % aller Rezidive abgelaufen sind. Die anderen Patienten leben, bis auf zwei Ausnahmen, welche ohne Rezidiv versterben, auch nach 5 Jahren noch, beziehungsweise sind nach 4 und 4,5 Jahren noch rezidivfrei.

Die Abb. E und F zeigen, daß es sich bei den Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate sterben in erster Linie um Patienten des Stadiums IV beziehungsweise um Rezidivbehandlungen handelt.

Aus Abb. B und C ist ersichtlich, daß in den Frühstadien I und II die Prognose für eine Fünfjahresheilung naturgemäß am günstigsten zu beurteilen ist.

Aus der Graphik A, welche sämtliche 123 untersuchten Fälle erfaßt, werden nun die besonders interessierenden Patienten mit Plattenepithelkarzinomen herausgenommen und in 5 Gruppen unterteilt. Die Abb. B - F zeigen die TNM-Stadien I - IV und die Gruppe der Rezidivbehandlungen, wobei das Alter der Patienten zunächst noch nicht berücksichtigt ist.

Abb. B
Hier sind 9 Fälle des Stadiums I aufgeführt, von denen nach einer Beobachtungszeit von 5 Jahren 3 Patienten verstorben sind. Zwei davon rezidivfrei nach 38 beziehungsweise 27 Monaten. Nur ein Patient ist innerhalb des

ersten Jahres verstorben. Der Sektionsbefund ergab eine allgemeine Gefäßsklerose mit schwerem Schwielenherz, Aortenstenose und eine Leberzirrhose. Da der Tumorbefund bei der letzten Untersuchung bereits eine deutliche Rückbildung zeigte und schon fast verschwunden war, kann davon ausgegangen werden, daß der Patient nicht an seinem Krebsleiden gestorben ist. Die Bestrahlung der Halslymphbahnen war noch nicht abgeschlossen.

Bei den 9 Fällen war einmal eine Zungenteilresektion vorausgegangen, in einem Falle war zusätzlich zur Radiogold-Therapie eine neck dissection durchgeführt worden. Beide Patienten haben die 5- Jahresgrenze überschritten.

In einem Falle wurden die Radiogoldseeds als alleinige Therapie angewandt. Auch dieser Patient lebte bei der letzten Untersuchung nach 9 Jahren ohne Rezidiv. In 2 Fällen beträgt die Beobachtungszeit lediglich 4 beziehungsweise 4,5 Jahre, die Patienten leben ohne Rezidiv. Bei den 9 Fällen des Stadiums I kann also von einer 100 %igen Remissionsquote gesprochen werden.

Nicht ganz so günstig sieht es im Stadium II aus, wo von 14 Patienten alleine 6 an ihrem Krebsleiden gestorben sind. Einer davon innerhalb des ersten Jahres. Die anderen 5 starben zwischen einem und drei Jahren nach Therapiebeginn. Die Fünfjahresgrenze erreichten 4 Patienten. In 2 Fällen des Jahres 1974 betrug die Beobachtungszeit noch keine 5 Jahre. Einer dieser Patienten lebt ohne Rezidiv.

Die Anzahl der Operationen beziehungsweise neck dissections ist aus Tab. 5 ersichtlich.

Tab. 5

OP = Operation
ND = neck dissection

Anzahl der Fälle bei welchen zusätzlich operiert oder eine neck dissection durchgeführt wurde.

In den Fällen der Stadien II - IV wurde zusätzlich eine Betatronbestrahlung durchgeführt.

	Stadium			
	I	II	III	IV
OP	1	4	6	7
ND	1	1	1	1

Abb. B Überlebensquoten Stadium I (9 Patienten)

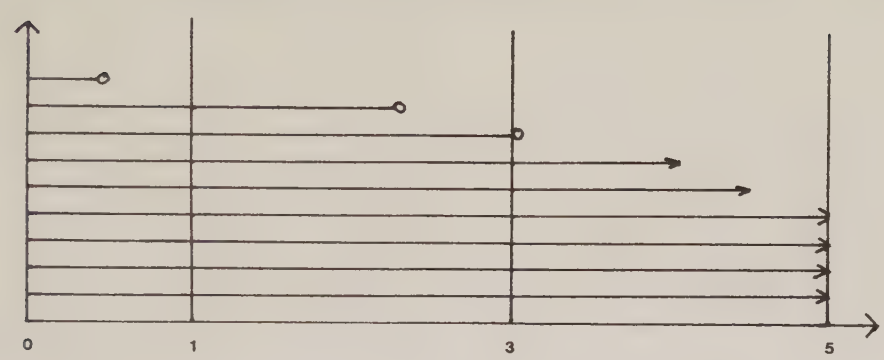


Abb. C Überlebensquoten Stadium II (14 Patienten)

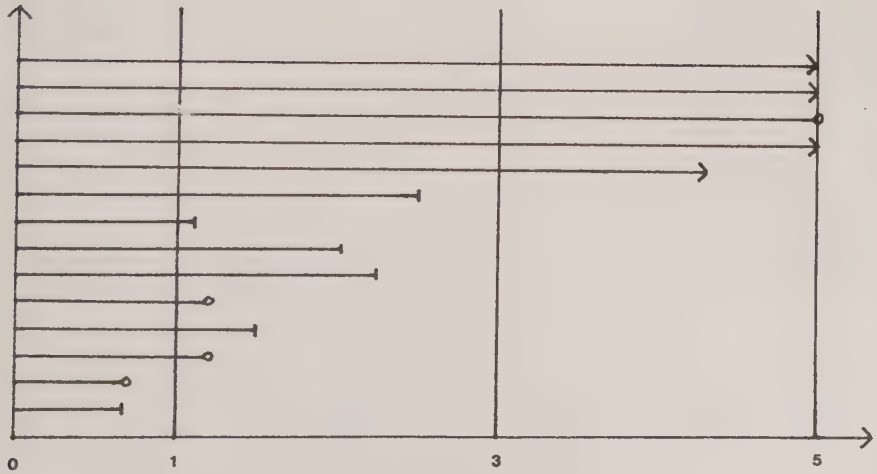


Abb. D Überlebensquoten Stadium III (33 Patienten)

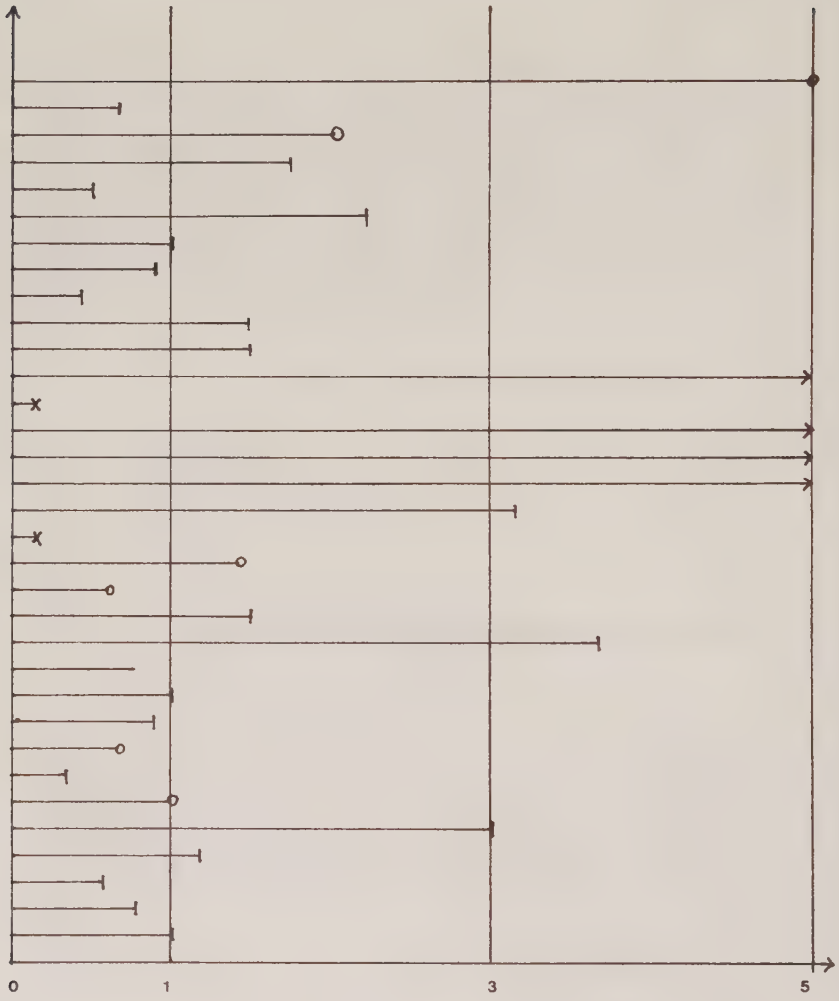


Abb. E Überlebensquoten Stadium IV (24 Patienten)

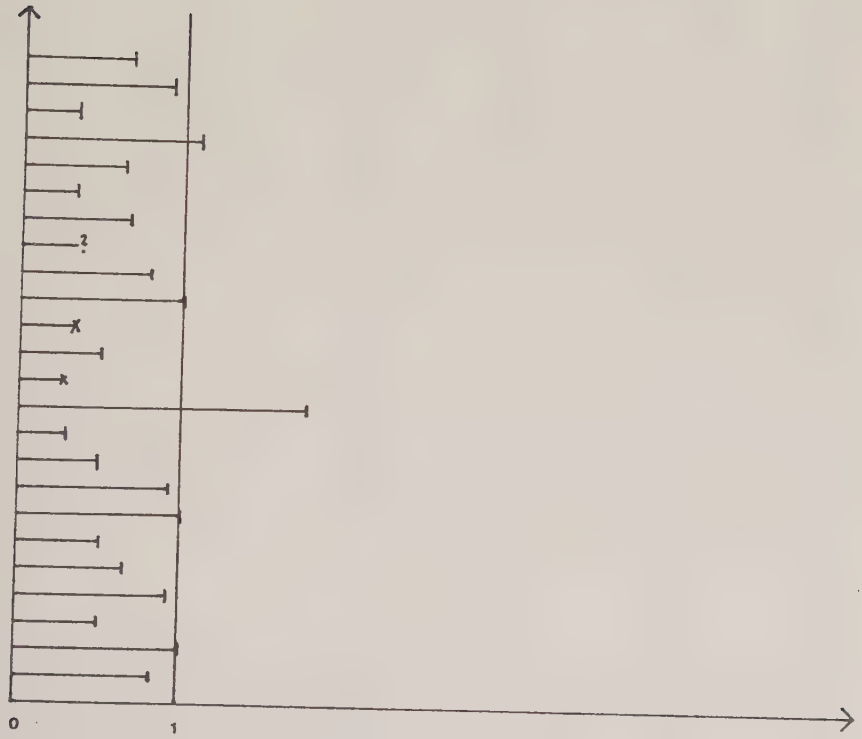


Abb. F Überlebensquoten der Rezidivbehandlungen (29 Patienten)

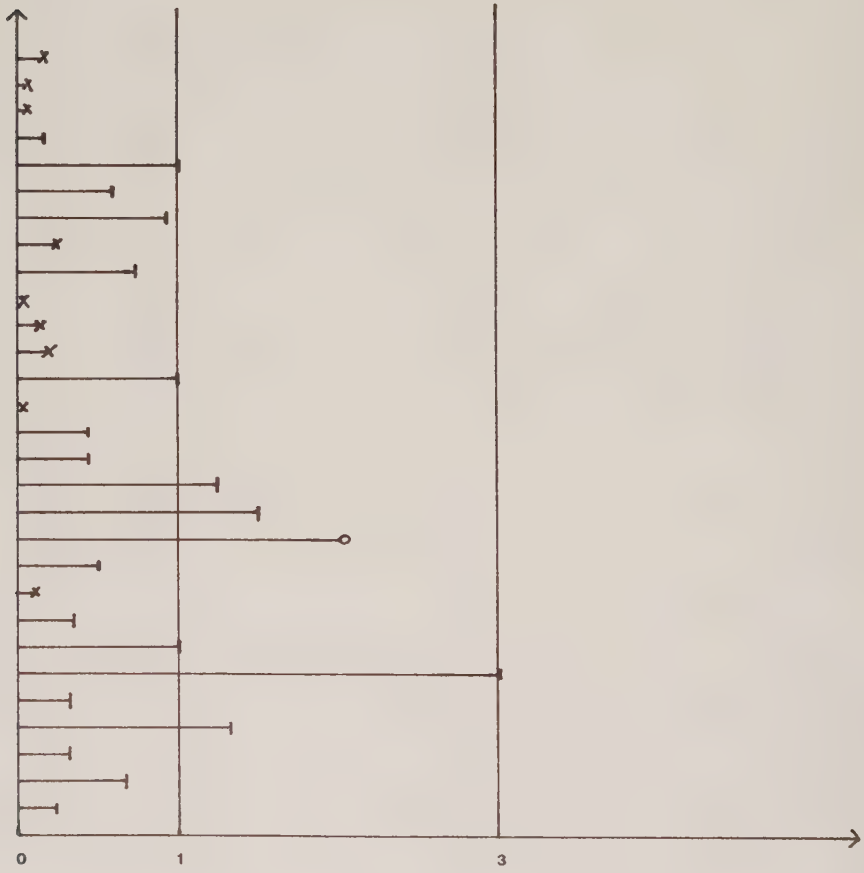
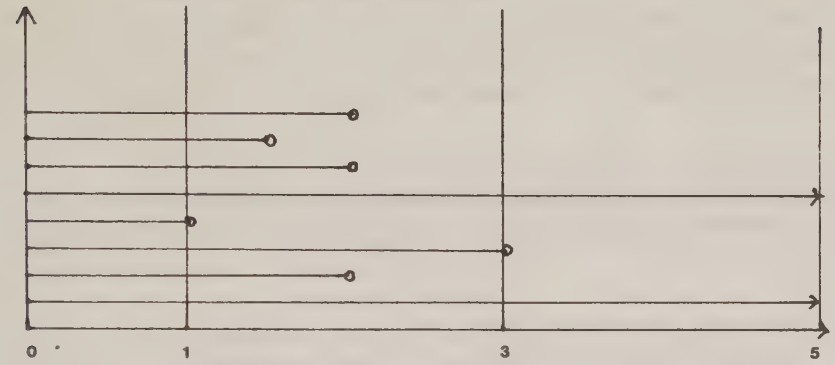
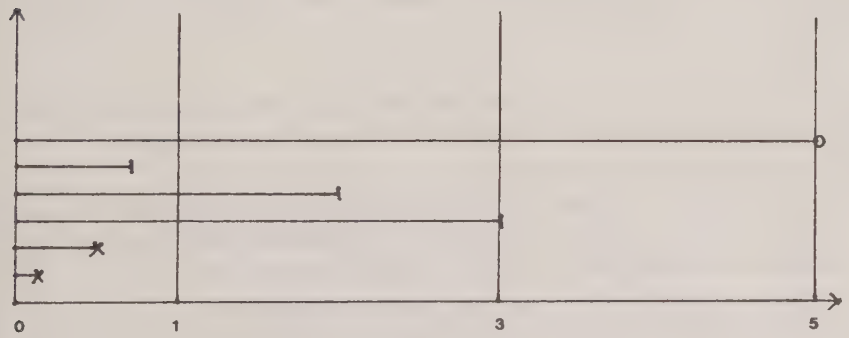


Abb. G Überlebensquoten der Basaliome (8 Patienten)



In einem Falle wurde eine Rezidivbehandlung abgebrochen, alle anderen starben ohne Rezidiv, einer davon erst nach 7 Jahren.

Abb. H 6 Tumoren unterschiedlicher Histologie



In einem Falle, in welchem der Seeds-Implantation eine Teilresektion vorausgegangen war, starb der Patient nach 5 Jahren ohne Rezidiv. Die Resektion konnte nicht bis ins Gesunde durchgeführt werden.

Abb. D zeigt die 33 Fälle des Stadiums III. Von den 30 Patienten, welche über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet wurden, überlebten nur noch fünf die Fünfjahresgrenze.

Man erkennt aus der Aufstellung, daß etwa dreiviertel der Patienten nach Ablauf von zwei Jahren bis auf drei Ausnahmen (ohne Rezidiv) an ihrem Krebsleiden gestorben sind.

Die Gründe hierfür dürften zum einen in dem hohen Durchschnittsalter der Stadium III Fälle liegen und zum anderen darin, daß bei einem doch schon recht fortgeschrittenem Tumorwachstum die Chancen für eine erfolgreiche Therapie schon stark gesunken sind.

In 5 Fällen wurde zusätzlich operativ vorgegangen, außerdem wurde eine neck dissection durchgeführt (siehe Tab. 5).

Abb. E zeigt die 24 Fälle des Stadiums IV. Hier ist die Erkrankung schon zuweit fortgeschritten, um der Therapie noch eine Heilungschance zu geben. Die Radiogold-Therapie konnte in diesen Fällen nur palliativen Charakter haben. Da der Anteil am gesamten Krankengut der Plattenepithelkarzinome mit 24 Fällen relativ hoch ist, verschlechtert das die Überlebensraten, bezogen auf alle 109 Plattenepithelkarzinome beziehungsweise die 80 Fälle der Stadien I - IV. In sechs Fällen waren bereits Fernmeta-

stasen, in den übrigen Fällen regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden.

Schließlich seien noch die Rezidivbehandlungen angeführt, die für eine Einteilung nach dem TNM-System nicht in Frage kamen.

8 Patienten überlebten ein Jahr oder länger diese Rezidivbehandlung; einer davon starb 3 Jahre danach an einem neuen Rezidiv.

In den Abb. G und H sind noch die Basaliome beziehungsweise die Sarkome und Tumoren anderer Histologie aufgeführt. Die Basaliome, die wegen ihres langsamen Wachstums und der fehlenden Metastasierungsneigung nicht mit den Plattenepithelkarzinomen verglichen werden können, wurden durch die Radiogold-Therapie alle zur Ausheilung gebracht.

Zur Vervollständigung sind schließlich in der Abb. H noch die restlichen Fälle (4 Sarkome, 1 Zylindrom und ein Parotis Mischtumor) dargestellt. Es handelt sich dabei größtenteils um ausgedehnte Spätfälle, so daß die Überlebenszeiten von fünf, drei und zwei Jahren noch recht gut sind.

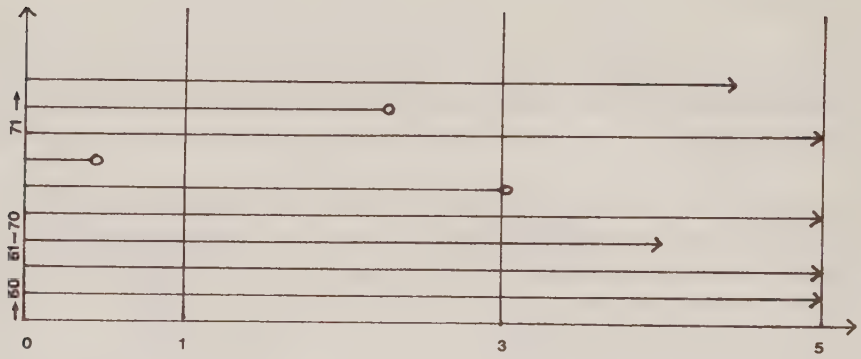
3 Patienten starben innerhalb des ersten Jahres nach Therapiebeginn.

Bei den Sarkomen konnten folgende histologischen Diagnosen unterschieden werden:

2 Retothelsarkome
1 Lymphoretikulo Sarkom
1 Polymorphkerniges Sarkom

Abb. I Überlebenszeit in Abhängigkeit von Alter und Stadium

Stadium I



Stadium II

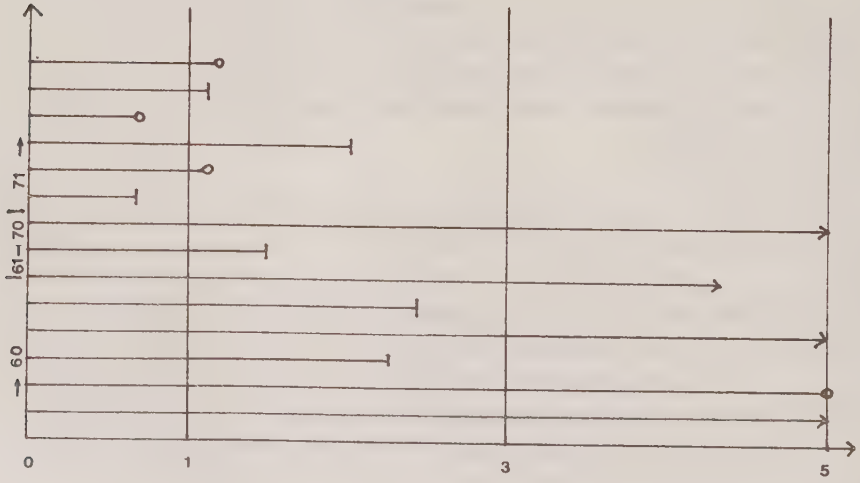


Abb. K Stadium III

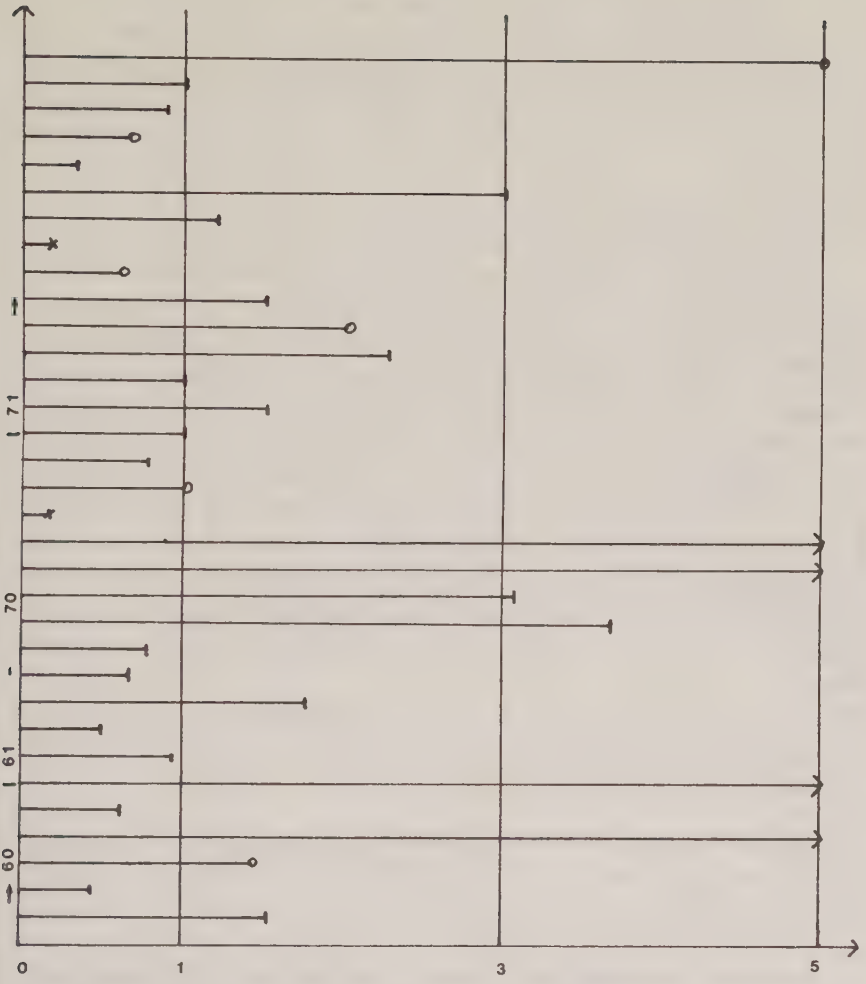
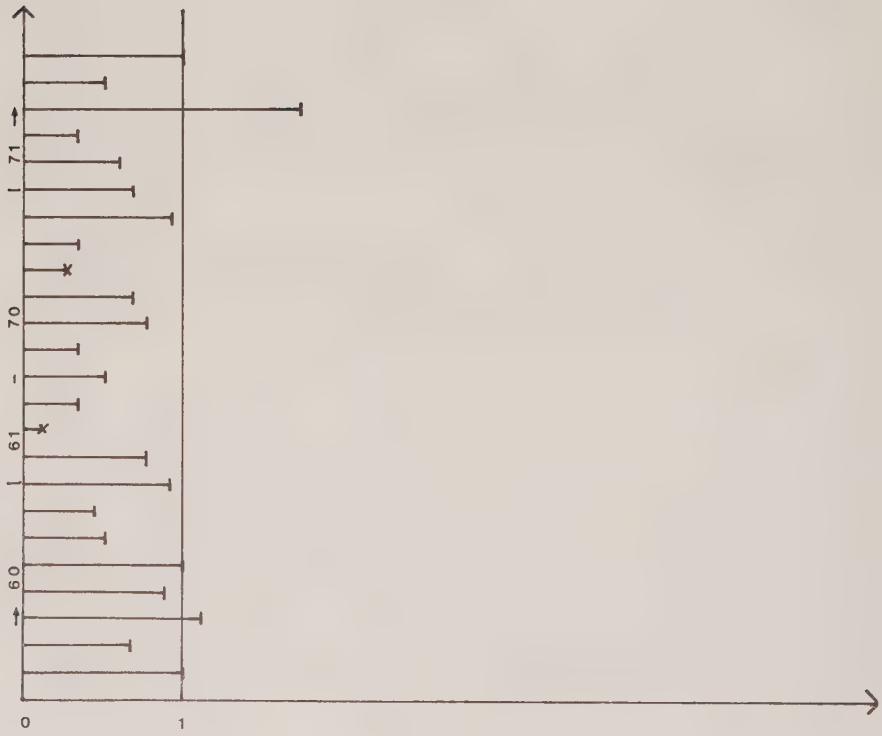


Abb. L Stadium IV



Daß die Abhängigkeit der Überlebenschancen eines Patienten am stärksten vom Tumorstadium abhängig sein muß, steht fest. Wegen der geringen Fallzahlen muß hier mit einer gewissen Vorsicht argumentiert werden, trotzdem scheinen dies auch die vorgelegten Abbildungen zu unterstreichen.

Um die Abhängigkeit der Überlebenszeit vom Alter des Patienten zu erläutern, wurde in den Abb. I - L das Patientengut jedes Stadiums in die oben genannten Altersgruppen unterteilt. Dabei zeigt sich, daß in den Stadien I und II (Abb. I) noch eine Beeinflussung der Therapieergebnisse durch das Alter des Patienten gegeben ist. So haben naturgemäß die jüngeren Patienten bis 60 Jahre und die mittlere Altersgruppe zwischen 61 und 70 Jahren die besseren Überlebenschancen. Weniger deutlich ist dieser Vorteil der Patienten bis 60 Jahre im Stadium III ausgeprägt. Hier kommt es durch das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung zu einer Nivellierung der Überlebenszeiten in den 3 Altersgruppen. Noch deutlicher wird dies bei den Fällen des Stadiums IV.

Die mittleren Überlebenszeiten wurden folgendermaßen ermittelt:

$$\text{mittlere Überlebenszeit (mÜz)} = \frac{\text{Summe aller durchlebten Monate}}{\text{Anzahl der Patienten}}$$

Wobei der Rechnung ein gewisser Fehler anhaftet, da nicht berücksichtigt wurde, ob die Patienten an ihrem Krebsleiden, oder ohne Rezidiv an einer anderen Todesursa-

che starben.

Der zweite Fehler liegt darin, daß manche Fälle erst 4 Jahre beobachtet wurden und somit nicht gesagt werden kann, wie lange die Patienten noch weiterleben werden; und drittens wurde als Höchstwert die Fünfjahresheilung = 60 Monate eingesetzt, auch wenn Patienten diese Grenze zum Teil weit überschritten hatten.

Durch diese Fehler wird der Zähler der vorherigen Gleichung zu klein, wodurch der rechnerische Wert der Überlebenszeit etwas zu ungünstig wird.

Da dieser Fehler aber auch von anderen Autoren in Kauf genommen wird, sind die Werte mit denen anderer Veröffentlichungen durchaus zu vergleichen.

Bei der Berechnung der mittleren Überlebenszeit und der Ein-, Drei- und Fünfjahresquoten wurden nur die Plattenepithelkarzinome der Stadien I - IV berücksichtigt.

Dabei weisen diese Patienten eine mittlere Überlebenszeit von 28 Monaten auf.

Um den Einfluß des Alters nochmals zu verdeutlichen, wurden die 80 Patienten wieder in die 3 Altersgruppen unterteilt, wobei sich folgende Werte ergaben:

23 Patienten bis 60 Jahre mÜz = 36 Monate
38 Patienten von 61 bis 70 Jahre mÜz = 25 Monate
39 Patienten älter als 70 Jahre mÜz = 22 Monate

Während der Unterschied zwischen der mittleren und der

älteren Gruppe unbedeutend ist, scheinen die unter 60-Jährigen eine deutlich bessere Überlebenschance zu haben.

Der Einfluß des Tumorstadiums auf den Therapieerfolg ist klar erwiesen. Um dies auch an unseren Fällen nochmals zu zeigen, wurden zunächst die Frühstadien I und II mit den Spätstadien III und IV verglichen, wobei wiederum in drei Altersgruppen unterteilt wird (siehe Tab. 6). Der Unterschied zwischen den Früh- und Spätstadien ist gravierend. Dagegen wird der Einfluß des Alters auf die Überlebenszeit nur in den Frühstadien deutlich.

In den Spätstadien findet man nur noch einen ganz geringen Unterschied zwischen der Gruppe unter 60 Jahren und den beiden anderen Patientengruppen.

Tab. 6

Altersgruppen	Monate mÜz	Stad. I+II (23 Fälle)	Monate mÜz	Stad. III+IV (57 Fälle)
bis 60	49,5	(9)	19	(14)
61 - 70	36,5	(5)	13,5	(24)
über 70	30	(9)	14	(19)

Da jedoch die Fallzahlen pro Altersgruppe auch hier relativ gering sind, läßt sich darüber keine exakte Aussage machen. Immerhin fällt der Unterschied in den Frühstadien ins Auge.

In Tab. 7 wird nochmals auf jedes Stadium einzeln eingegangen. Hier zeigen sich gewisse Unstimmigkeiten, welche durch die geringen Fallzahlen erklärt werden können.

Tab. 7

Altersgruppen	gesamte Stadien	mittlere Überlebenszeiten der Plattenepithelkarzinome (in Monaten) I	II	III	IV
bis 60	36	56	48	28	10
61 - 70	25	34	39	21	6
über 70	22	47	13	18	10
alle	28	45,5	33	23	8,5

Untersuchungen hinsichtlich der Unterschiede in der Überlebenszeit verschiedener Lokalisationen ließen sich nur im Stadium III anstellen, da nur hier einigermaßen gleichgroße Gruppen zu finden waren.

Tab. 8

PECA Stad. III Lokalisation	Anzahl	mÜz in Monaten	Durchschnitts-alter
Zunge	12	11	60
Oberkiefer	8	32	65
Unterkiefer	8	30	69
Wange	5	13	77

Die ermittelten Werte deuten auf eine bessere Prognose der Ober- und Unterkiefertumoren im Vergleich zu den Tumoren an Zunge und Wangenschleimhaut zumindest im Stadium III hin. Statistisch läßt sich jedoch wegen der geringen Fallzahlen keine Aussage machen.

Tab. 9

Überlebensraten nach 1 und 3 Jahren

Stadium	Anzahl der Patienten	1 Jahr überleben (in %)	3 Jahre überleben (in %)
I	19	8 (89)	7 (78)
II	14	12 (86)	5 (36)
III	33	20 (61)	8 (25)
IV	24	5 (20)	- -
gesamt	80	45 (56)	20 (25)

Tab. 10

Überlebensraten nach 5 Jahren

Stadium	Anzahl	5 Jahre überleben (in %)
I	7	4 (57)
II	12	4 (33)
III	30	5 (17)
IV	24	- -
gesamt	73	13 (18)

Vergleichswerte zwischen der Betatron- und der Radiogold-Therapie zeigt die Tab. 11

Tab. 11

Zunge Stadium I+II	Betatron		Radiogold	
Anzahl (+ OP)	10	(9)	20	(4)
mÜz in Monaten	40,9		41,25	
Unterkiefer (Stadium III)				
Anzahl (+ OP)	11	(7)	8	(2)
mÜz in Monaten	22		30	

Die Ergebnisse der Radiogold-Therapie wurden mit Werten verglichen die Eselgrim aus einem Patientengut derselben Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses ermittelt hat. Diese Patientengruppe wurde in ihrer Mehrzahl einer radio-chirurgischen Behandlung unterzogen. Die Bestrahlung erfolgte mit den schnellen Elektronen des 35 MeV Betatron. Es zeigt sich, daß die Durchschnittswerte keine großen Unterschiede aufweisen. Bei den Fällen der Un-

terkieferkarzinome ergab sich sogar ein etwas besserer Wert der Radiogold-Therapie, der aber statistisch nicht ins Gewicht fällt.

Ferner konnte im Falle der 40 Zungenkarzinome der Stadien I - IV ein Vergleich mit dem radio-chirurgischen Patientengut von 53 Zungenkarzinomen und einer Gruppe von 37 nur bestrahlten Zungenkarzinomen angestellt werden, (16) Wennenmacher, 1976.

Da von dieser Gruppe jedoch lediglich 19 Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren, beziehungsweise 16 Patienten über fünf Jahre beobachtet wurden, erhält man bei der Aufteilung in TNM-Stadien zu kleine Gruppen. Deshalb werden nur die Ergebnisse der 37 Zungenkarzinomen insgesamt aufgeführt. Es fällt auf, daß bei diesem Patientengut die Drei- und Fünfjahresquoten schlechter ausfallen als die der radio-chirurgischen Patientengruppe derselben Klinik. Die Werte sind auch ungünstiger als die von uns ermittelten Überlebensraten der Radiogold-Therapie. Dagegen fällt bei diesen 37 Patienten die Einjahresquote mit 70 % etwas günstiger aus als bei den beiden Vergleichsgruppen.

Vergleichstabelle der Überlebensquoten zwischen der Radiogold-Therapie, 40 Zungenkarzinomen Stadium I + II beziehungsweise III + IV und der radio-chirurgischen Behandlung von 53 Zungenkarzinomen (Wannenmacher, 1976).

Tab. 12

	1 Jahr		3 Jahre		5 Jahre	
	198-Au	radio-chirurgisch	198-Au	radio-chirurgisch	198-Au	radio-chirurgisch
I-IV	63%	64% (70%)	35%	41% (32%)	33%	29% (25%)
I+II	85%	66%	55%	53%	50%	45%
III+IV	40%	63%	15%	33%	18%	18%

In Klammern die Werte der 37 Patienten, die nur bestrahlt wurden.

Sämtliche Patienten des radio-chirurgischen Kollektivs wurden unter Hochvolttherapiebedingungen bestrahlt, und zwar fast ausschließlich in Form der Nachbestrahlung. Der Tumorbezirk wurde mit einer Herddosis von mindestens 5000 rad belastet. Bei diesen Zungentumoren wurden zusätzlich die abführenden Lymphwege in die Bestrahlungsfelder miteinbezogen.

Ebenso wurde die Gruppe der 37 Zungenkarzinome unter Hochvolttherapiebedingungen bestrahlt.

D. Diskussion

Die Problematik der Therapie maligner Tumoren ist oft diskutiert worden. Zweifellos wurden auf operativem und bestrahlungstechnischem Gebiet in den letzten Jahren Fortschritte gemacht, so daß die kombinierte radio-chirurgische Behandlungsmethode in vielen Fällen zur Zeit die Methode der Wahl sein dürfte.

Da es jedoch gerade im Kiefer-Gesichtsbereich, und hier wiederum speziell im Bereich der Mundhöhle, immer wieder Fälle gibt, bei denen eine Operation aus den verschiedensten, bereits eingangs diskutierten Gründen, nicht möglich ist und sich im Bereich der Mundhöhle auch bestrahlungstechnische Probleme ergeben, bietet die Radiogold-Therapie oftmals eine gute Alternative.

Ziel und Aufgabe dieser Arbeit war es nun, zu untersuchen, inwieweit die Ergebnisse, die mit dieser Therapie erzielt werden können, mit denen der radio-chirurgischen Therapie vergleichbar sind.

Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Untersuchung des entsprechenden Krankengutes der Abteilung für Strahlentherapie des Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin durchgeführt.

Zur Auswertung gelangten insgesamt 123 Fälle der Jahre 1963 bis 1974, wobei in erster Linie die Mehrheit der 109 Plattenepithelkarzinome näher beleuchtet wurde.

Die Ergebnisse konnten zunächst mit Werten verglichen werden, welche Eselgrim bei einer parallel durchgeführten Untersuchung des radio-chirurgischen Patientenma-

terials derselben Abteilung fand.

Außerdem wurden die Ein-, Drei- und Fünfjahresquoten mit den Werten von 53 radio-chirurgischen und 37 nur radiologisch behandelten Zungenkarzinomen verglichen, welche Wannenmacher 1976 im Rahmen einer Habilitationsschrift veröffentlichte (16).

Die Verteilung der Patienten bezüglich der TNM-Stadien macht das krasse Mißverhältnis zwischen Früh- und Spätstadien deutlich. Während die Zahl der Patienten, die mit einem frühzeitig erkannten Karzinom zur Behandlung kamen, nur 23 betrug, war die Zahl der ausgedehnten Spätfälle doppelt so groß (66 %).

Diese Tatsache muß wieder an die oft gestellte Forderung, einerseits nach Intensivierung der Patientenaufklärung und andererseits nach Verbesserung der Diagnostik in den ärztlichen und zahnärztlichen Praxen (5), erinnern.

Da die ermittelte Fünfjahresquote aller Plattenepithelkarzinome der Stadien I - IV im Stadium I 57 %, im Stadium II 33 % und im Stadium III nur noch 17 % beträgt, wird deutlich, daß eine Verbesserung der Diagnostik und der damit einhergehenden Verschiebung der Relation Frühstadien zu Spätstadien von bisher 1 : 2,5 zu Gunsten der Frühstadien, eine erhebliche Effektivitätssteigerung der Tumortherapie mitsichbringen könnte.

Bei der Darstellung der Altersabhängigkeit der Überlebenschancen, in Form der mittleren Überlebenszeit, hat sich lediglich in den Frühstadien ein gewisser Einfluß des Alters gezeigt. Und zwar ergab sich in den Frühstadien eine günstigere Prognose bei der jüngeren Alters-

gruppe, während bei fortgeschrittenem Tumorwachstum kein wesentlicher Unterschied zwischen den Altersgruppen, hinsichtlich besserer Überlebenszeiten, festgestellt werden konnte. Eine exakte Aussage lassen die geringen Fallzahlen jedoch nicht zu, obwohl auffällig ist, daß in den Stadien I + II die mittlere Überlebenszeit der drei Altersgruppen in der jeweils höheren Gruppe um ein Jahr abnimmt, während die mittlere Überlebenszeit der Spätstadien in allen Altersgruppen annähernd gleich ist.

Die Ergebnisse der mittleren Überlebenszeiten sind mit den Werten, die Eselgrim bei einer Untersuchung des radio-chirurgischen Patientenmaterials derselben Klinik fand, durchaus zu vergleichen.

Für einen speziellen Vergleich wurden zwei Patientengruppen ausgewählt, die in folgenden Voraussetzungen übereinstimmten:

1. gleiche Histologie
2. gleiches Tumorstadium
3. gleiche Lokalisation
4. ungefähr gleiches Durchschnittsalter

Der Vergleich beider Therapiearten zeigt zwar Vorteile für die Radiogold-Therapie auf, doch halten diese einer statistischen Untersuchung nicht stand. Nach dem Wilcox'schen Test lag die Wahrscheinlichkeit, daß die besseren Ergebnisse der Radiogold-Therapie wegen der geringen Fallzahlen durch Zufall zustande kamen, über der 10 %-Marke. Das bedeutet, daß diese Ergebnisse mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren sind. Immerhin sind die Ergebnisse so, daß bei genauer Beachtung der Indikation, die Radiogold-Therapie als Alternative zur radio-

chirurgischen Therapie angesehen werden kann.

Auch die ermittelten Ein-, Drei- und Fünfjahresquoten des gesamten Patientengutes der 80 Plattenepithelkarzinome, Tab. 9 und 10, von 56 %, 25 % und 18 % stellen noch relativ gute Ergebnisse dar, da der Anteil an Stadium III und IV Fällen sehr hoch ist. Dies wird deutlich, wenn man die Ergebnisse für jedes Tumorstadium getrennt ermittelt, Tab. 9 und 10.

Vergleicht man die gefundenen Therapieergebnisse der 40 Zungentumoren mit dem radio-chirurgischen Krankengut Wannenmachers von 53 Zungenkarzinomen und seinem rein radiologischen Krankengut von 37 Zungentumoren, so ergibt sich folgendes Bild. (Tab. 12)

Bei Betrachtung sämtlicher Fälle, ohne Berücksichtigung der TNM-Stadien fallen bei den Drei- und Fünfjahresquoten die Ergebnisse der alleinigen Megavolttherapie gegenüber der Radiogold-Therapie und der radio-chirurgischen Therapie etwas ungünstiger aus, während die Ergebnisse der beiden anderen Therapiearten etwa gleich sind.

Auch die Ergebnisse der zusammengefaßten Frühstadien I + II sind ungefähr gleich. Es ergeben sich sogar Vorteile bei der Ein- beziehungsweise Fünfjahresquote von 19 % beziehungsweise 5 % für die Radiogold-Therapie. Auch hier läßt die geringe Anzahl der Fälle keinen endgültigen Schluß zu.

Bei den Spätstadien ergeben sich dagegen für die 1-und 3-Jahresraten deutliche Vorteile von 23 % beziehungsweise 18 % für die radio-chirurgische Therapie. Da jedoch der Anteil der als inkurabel geltenden Fälle des Stadiums

IV an der Gruppe der Spätstadien III + IV nicht bekannt ist, lassen sich diese Werte schlecht vergleichen. Da der Anteil bei unseren Fällen mit 8 von 20 relativ hoch ist, müssen die Ergebnisse schlechter ausfallen als bei entsprechend geringerem Anteil an Stadium IV Fällen.

Normalerweise liegt dieser Anteil bei einem rein radiologischen Krankengut höher als bei einem radio-chirurgischen Patientengut, da alle Fälle mit ausgedehnten, inoperablen Tumoren, welche verständlicherweise eine sehr geringe Überlebens- beziehungsweise Heilungschance besitzen, dem Radiologen überwiesen werden. Ebenso werden alle Patienten, bei denen zwar der Tumor noch operabel wäre, aber wegen des schlechten Allgemeinzustandes des Patienten sich eine Operation verbietet, an den Radiologen überwiesen. Auch diese Patientengruppe trägt dazu bei, daß das rein radiologische Patientengut in gewisser Weise eine negative Auslese darstellt. Trotzdem bietet die Radiogold-Therapie für diese Patienten noch eine relativ gute Chance, wie die ermittelten Ergebnisse zeigen.

E. Zusammenfassung

An der Abteilung für Strahlentherapie und Nuklearmedizin des Rudolf-Virchow-Krankenhauses wurden in den Jahren 1963 - 1974 123 Patienten, die an einem malignen Tumor im Kiefer-Gesichtsbereich erkrankt waren, mit Radiogold in Kombination mit der Hochvolttherapie behandelt. Über diese Fälle wird berichtet, dabei werden vor allem die Fälle der 109 Plattenepithelkarzinome genauer untersucht.

Das Patientengut wird hinsichtlich der Tumorstadien nach dem TNM-System untersucht. Dabei ergibt sich ein hoher Anteil an Spätstadien gegenüber einem relativ geringen Anteil an Frühstadien.

Es wird auf die Problematik der Diagnostik und Früherkennung der Mundhöhlenkarzinome hingewiesen. Ihre Bedeutung wird durch die ermittelten Überlebenszeiten beziehungsweise Ein-, Drei- und Fünfjahresquoten unterstrichen.

So wurden für die Frühstadien I + II eine mittlere Überlebenszeit von 40 Monaten gegenüber 23 Monaten im Stadium III und nur noch 8,5 Monaten im IV. Stadium errechnet.

Die Fünfjahresquoten betragen für Stadium I = 57 %
Stadium II = 33 %
Stadium III = 17 %
gesamt = 18 %

Das als inkurabel geltende Stadium IV weist bei 24 Fällen keine Fünfjahresheilung auf.

Im Vergleich mit den Ergebnissen der radio-chirurgischen Therapie bei einem Patientenkollektiv derselben Abteilung werden gesicherte Unterschiede nicht festgestellt.

Im Vergleich zu den radio-chirurgischen Ergebnissen Wannenmachers werden bei einer Gegenüberstellung von 40 beziehungsweise 53 Zungenkarzinomen in den Frühstadien keine nennenswerten Unterschiede festgestellt, wobei die Ergebnisse der 1-, 3- und 5- Jahresraten

85 % (66 %)
55 % (53 %)
50 % (45 %)

betragen.
In Klammern die Ergebnisse Wannenmachers.

Ein deutlicher Unterschied zu Gunsten der Radiogold-Therapie scheint bei der Einjahresquote der Frühstadien vorhanden zu sein.

Die Ein- beziehungsweise Dreijahresquoten der Spätstadien fallen dagegen bei der Radiogold-Therapie um 18 % - 20 % schlechter aus als die radio-chirurgischen Ergebnisse. Bei einer weiteren Vergleichsgruppe von 37 Zungenkarzinomen, welche von Wannenmacher einer alleinigen Megavolttherapie unterzogen wurden, findet man bei den Drei- und Fünfjahresquoten der Stadien I - IV etwas ungünstigere Werte als bei der Radiogold-Therapie. Dagegen ist der Wert der Einjahresquote günstiger als bei der Radiogold- und radio-chirurgischen Therapie. In wieweit die Praeselektion des Krankengutes durch die Kiefer-Chirurgische Abteilung eine Rolle spielt, läßt sich nicht

abschätzen. Auch lassen sich die kosmetischen Ergebnisse der einzelnen Behandlungsmethoden bisher nicht vergleichen.

F. Literatur

(1) Bitter, K. — Wirkung der Bleomycin-Methotrexat Kombination auf experimentelle Tumoren und auf Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle
Habil-Schrift 1974 FU-Berlin

(2) Colmery, B. H. — Preparation of Seeds of Radioactive Gold-198 and their Use in Cancer Therapy
M. Sc. Thesis, Ohio State University 1951

(3) Glanzmann, Hasler, Lütolf, Tettamanti, Horst — Strahlentherapie 1975, Band 149, S. 557-64

(4) Hellriegel, W. — Methode der Radiogold-Implantationstherapie
Strahlentherapie 102 Heft 4

(5) Krüger, E. — Lehrbuch der chirurgischen Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Band 2

(6) Scheer, K. E. — Interstitielle Therapie mit radioaktiven Isotopen
Strahlentherapie 102, 1957

(7) Schumacher, W. — Neue Möglichkeiten der Radionuklidtherapie ausgedehnter Tumoren von Thoraxwand, Lunge,

Vulva, Blase, Rektum und anderen Lokalisationen.
Sonderdruck aus:
Nuklearmedizin, Ergebnisse in Technik, Klinik und Therapie
Verlag Schattauer, Stuttgart
1974

(8) Schumacher, W., Heim, Frost — Radioaktive Isotope in der Chirurgie
Walter de Gruyter u. Co.
Berlin 1961

(9) Shedd, D. P.; NL. Schmidt and C. H. Chang — A survey of tongue cancer over a fifteen years period in a General Hospital
Surg. Gyn. Obstr. 106, 15
1958

(10) Spiessl, B. — Stadieneinteilung des Mundhöhlenkarzinoms
Fortschritte der Kiefer-Gesichtschirurgie
Band XIII Die Therapie des Mundhöhlenkarzinoms
Thieme 1968

(11) Spiessl, B. — Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle
Thieme 1966

(12) Statistisches Bundesamt Wiesbaden — Statistisches Jahrbuch für die BRD 1970

(13) Statistisches Landesamt Berlin — Die Sterbefälle nach Todesursachen in Berlin (West) 1976

(14) Tiecke, R. W., Bernier, J. L. — Statistical and morphological Analysis of 401 cases of intraoral souamous cell carcinoma J. Amer. dent. Ass. 49, 684 (1954)

(15) U.I.C.C. — TNM-Klassifizierung der malignen Tumoren und Allgemeine Regeln zur Anwendung des TNM-Systems Springer Verlag 1976

(16) Wannenmacher, M. F. — Die Wirkung ionisierender Strahlen auf die Gewebe im Mundhöhlenbereich Carl Hanser 1976

(17) Wildner, G. P. — Krebskrankenerfassung und Krebskrankenstatistik Strahlentherapie Sonderbände 41, 253 (1959)

L E B E N S L A U F

Am 17. März 1949 wurde ich, Georg Fröhle, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Fritz Fröhle und seiner Ehefrau Friedl Fröhle, geb. Bohn in Geislingen an der Steige geboren.

Nach Besuch der Grundschule in meinem Wohnort Deggingen von 1955 - 1960 verbrachte ich die folgende Schulzeit am Gymnasium Geislingen, wo ich am 12. Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des 18-monatigen Grundwehrdienstes begann ich im Sommersemester 1971 das Studium der Zahnheilkunde an der Freien Universität Berlin. Die Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 22. Juli 1976.

Vom 1. Oktober 1976 bis 30. April 1978 war ich als zahnärztlicher Assistent in Berlin tätig.

Mein sehr herzlicher Dank gilt Herrn Professor Dr. Schumacher für die Überlassung des Dissertationsthemas und die freundliche Unterstützung im Verlauf der Arbeit.

Ebenso möchte ich Herrn Professor Dr. Fuchs für die Unterstützung und Beratung beim statistischen Teil meinen herzlichen Dank aussprechen.

Für die Hilfsbereitschaft bei der Ausfertigung der Graphiken und der Übernahme der Schreibarbeit möchte ich Evelyn Young recht herzlich danken.